

Braunschweigische  
Wissenschaftliche Gesellschaft

# Jahrbuch 2018

Sonderdruck  
Seiten 114–119



J. CRAMER Verlag • Braunschweig  
2019

# KLASSENSITZUNGEN

## Nanoporöse Biomaterialien\*

PETER BEHRENS

Institut für Anorganische Chemie, Leibniz Universität Hannover, Callinstrasse 9,  
DE-30167 Hannover und Cluster of Excellence Hearing4all, Leibniz Universität Hannover,  
Hannover E-Mail: peter.behrens@acb.uni-hannover.de

### 1. Biomaterialien

Als Biomaterialien bezeichnet man Werkstoffe, die zur Konstruktion von Vorrichtungen dienen, die im Körper Aufgaben erfüllen, zu denen der Körper nicht mehr in der Lage ist. Hierzu gehören neben der großen Gruppe von Implantaten auch temporär genutzte Materialien wie Nahtmaterialien oder solche zur Konstruktion von Gerüsten (Scaffolds) für die Erzeugung von Gewebetransplantaten (Tissue Engineering). Implantate findet man besonders häufig im dentalen Bereich (Zahnimplantate), im muskuloskelettalen System (Knochen- und Gelenkprothesen) und im Bereich der Sinnesorgane (Ersatz der körpereigenen Linse durch eine Intraokularlinse, Cochlea-Implantate). Implantate gewinnen angesichts des Mangels an Transplantaten und des wachsenden Lebensalters der Bevölkerung zunehmend an im Allgemeinen Bedeutung. Dabei wirken Implantate manchmal lebensrettend, erhöhen aber immer wesentlich die Lebensqualität der Betroffenen.

Biomaterialien müssen biokompatibel sein, dürfen also keine unerwünschten Immunreaktionen oder Abstoßungsreaktionen hervorrufen; sie dürfen auch nicht toxisch, kanzerogen oder reproduktionstoxisch sein. Dies gilt auch für eventuelle Abbauprodukte der Biomaterialien, denn neben bioinerten Biomaterialien (wie Titan, Aluminiumoxidkeramik, Silicon), die kaum Wechselwirkungen mit dem Körper eingehen, werden auch biodegradierbare Stoffe verwendet, die im Körpermilieu abgebaut werden (z.B. Magnesium, Calciumphosphate). Bioaktive Biomaterialien wirken aktiv auf den Körper ein, indem sie z.B. die Einheilung eines Implantats unterstützen. Neben den biologisch-medizinischen Aspekten spielen häufig die mechanischen Eigenschaften der Biomaterialien eine wichtige Rolle, insbesondere beim Einsatz in lasttragenden Bereichen (Knochen, Zähne). Einige Implantate übernehmen sehr spezielle Funktionen, wie z.B. stimulierende

---

\* Der Vortrag wurde am 09.02.2018 in der Klasse für Mathematik und Naturwissenschaften der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft gehalten.

Elektroden (Herzschrittmacher, Cochlea-Elektroden, Neurostimulatoren für die tiefe Hirnstimulation z.B. zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung), und auch hierfür müssen geeignete Materialien vorhanden sein. Schließlich sollten die Materialien sterilisierbar sein und, angesichts der steigenden Kosten im Gesundheitswesen, auch kosteneffizient.

## 2. Nanomedizin

Nanoobjekte haben Abmessungen im Bereich von 1 bis 100 Nanometer und zeigen häufig spezielle Eigenschaften, die sich so in den jeweiligen Volumenstoffen nicht finden. Die Anwendung der Erkenntnisse der Nanotechnologie in der Medizin ist derzeit ein intensives Forschungsgebiet, was insofern nicht erstaunt, als dass die charakteristischen Abmessungen von Nanomaterialien denen vieler biologischer Moleküle und Strukturen ähneln. Einer der intensiv beforschten Bereiche der Nanomedizin ist die Nutzung von Nanopartikeln als Vehikel für die gezielte Wirkstofffreisetzung. Medikamente, die systemisch (den gesamten Organismus betreffend) verabreicht werden, lösen häufig erhebliche Nebenwirkungen aus. Medikamenten-tragende Nanopartikel können aufgrund ihrer geringen Abmessungen prinzipiell verhältnismäßig leicht in die unterschiedlichsten Bereiche des Körpers vordringen, wenn sie in die Blutbahn injiziert werden. Deswegen wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, solche Nanopartikel gezielt an die gewünschten Wirkorte zu lenken, z.B. durch das Anbringen von Molekülen auf der Oberfläche der Nanopartikel, die einer spezifischen Erkennung dienen (Liganden für zell-spezifische Rezeptoren, Antikörper für Antigene). Solche Ansätze zeigen in Zellkulturen und in Tierexperimenten einigen Erfolg. Eine erfolgversprechende Übertragung auf den Menschen steht noch aus.

Eine Alternative ist die direkte Injektion von Wirkstoffen oder Wirkstoff-beladenen Nanopartikeln an den Wirkort. Häufig ist jedoch der Zugang zu tiefer gelegenen Körperregionen schwierig und die Medikamente können fortgeschwemmt werden, auch wenn durch die Immobilisierung an den im Vergleich zu den Wirkstoffmolekülen weniger beweglichen Partikeln die Wirkstoffe länger in der Wirkregion verbleiben. Vielversprechender ist die Fixierung an einem festen Träger, der an den Wirkort gebracht wird. Dient dieser Träger tatsächlich nur dazu, einen Wirkstoff freizusetzen, spricht man von Implantat-basierter Wirkstofffreisetzung. Hierfür muss allerdings ein nur aus diesem Grund notwendiger medizinischer Eingriff durchgeführt werden, wovor häufig zurückgeschreckt wird. Anders verhält es sich in solchen Fällen, wo aus anderen medizinischen Gründen sowieso ein Implantat eingesetzt werden muss und eine Operation aus diesem Grund notwendig ist. In solchen Fällen kann das Implantat zusätzlich die Aufgabe übernehmen, einen Wirkstoff freizusetzen. In solchen Fällen spricht man von Implantat-assoziiierter Wirkstofffreisetzung. Die vom funktionalen Implantat abgegebenen Wirkstoffe dienen dabei meist der Therapie von Erscheinungen, die mit der Implantation verbunden sind: Verhindern

überschießender Fremdkörper- oder Entzündungsreaktionen, Bekämpfen Implantat-assoziiierter Infektionen, Verbessern der Einheilung der Implantate. Dabei dürfen die mit dem Implantat assoziierten Wirkstofffreisetzungssysteme nicht die eigentliche Funktion des Implantats beeinflussen.

### 3. Nanoporöse Biomaterialien

Für die Implantat-assoziierte Wirkstofffreisetzung werden Biomaterialien benötigt, die den Aufbau eines möglichst effizienten Freisetzungssystems erlauben und die mit den Grundwerkstoffen des Implantats kompatibel sind. Die Effizienz eines Freisetzungssystems beurteilt sich im Wesentlichen nach zwei Kriterien: Einer im Vergleich zum aufbauenden Biomaterial möglichst hohen Speicherkapazität für Wirkstoffe sowie eine Freisetzungskinetik, die den lokalen pharmakologischen Erfordernissen angepasst ist. Die Freisetzungskinetiken können sich durchaus deutlich unterscheiden: So ist bei der Bekämpfung von Infektionen häufig die schnelle Abgabe großer Wirkstoffmengen (z.B. Antibiotika) erwünscht; soll hingegen die Ausbildung des natürlichen Gewebes um das Implantat herum gefördert werden – dies kann z.B. durch die Gabe von Wachstumsfaktoren geschehen, die die umgebenden Zellen in gewisser Weise „steuern“ – so ist eine langfristige Abgabe eher niedriger Dosen notwendig.

Häufig für die lokale Wirkstofffreisetzung eingesetzte Biomaterialien sind Polymere. Aufgrund der Vielfalt der verfügbaren Polymere, darunter auch natürliche wie Collagen, und den etablierten synthetischen Zugängen lassen sich die gewünschten Freisetzungskinetiken sehr gut einstellen und Polymerbeschichtungen lassen sich recht leicht auf Implantate aufbringen. Auch gibt es unter den Kunststoffen viele biokompatible Vertreter. Allerdings ist die Menge an Wirkstoff, die ein Polymer aufnehmen kann, begrenzt, meist auf etwa 10-20%. Versucht man, mehr Wirkstoffmoleküle im Polymer zu „lösen“, so verliert das Polymer seine mechanische Stabilität, wird zunächst weich, dann klebrig.

Auch auf den Oberflächen anorganischer Nanopartikel lassen sich nur verhältnismäßig geringe Mengen von Wirkstoffmolekülen immobilisieren, obwohl das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen immerhin günstiger ist als bei größeren Partikeln. Große Wirkstoffmengen lassen sich hingegen in nanoporösen Materialien unterbringen. Solche Stoffe enthalten definitionsgemäß Poren, deren Durchmesser kleiner sind als 100 Nanometer. Verwendet werden meist Materialien mit Poren im Bereich von 3 bis 15 Nanometer. Damit passen sowohl kleine Wirkstoffmoleküle (small molecule drugs) als auch Proteinmoleküle (wie Wachstumsfaktoren) in die Poren. Der große Vorteil der nanoporösen Materialien ist, dass sich die Wirkstoffmoleküle nicht erst – wie in einem Polymer – ihren Platz schaffen müssen, sondern in ein vorgefertigtes permanentes Porensystem eingelagert werden können. Dabei macht das Porenvolumen typischerweise 50% des Gesamtvolumens aus, was die

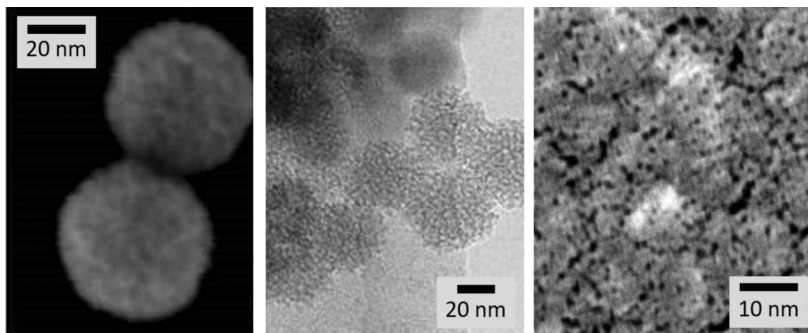


Abb. 1. Links und mitte: Nanoporöse Silica-Nanopartikel; neben dem Partikeldurchmesser von ca. 50 Nanometer lassen sich im rasterelektronenmikroskopischen Bild (links) die Porenausgänge als dunkle Flecken erkennen, im transmissionselektronenmikroskopischen Bild wird die durchgehende Porosität deutlich. Rechts: Rasterelektronenmikroskopische Abbildung der Oberfläche von nanoporösem Platin; Porenausgänge können erkannt werden.

Anlieferung großer Wirkstoffmengen mit wenig Material, das den Körper möglicherweise belastet, erlaubt.

Das bekannteste nanoporöse Material ist amorphes Siliciumdioxid oder Silica. Nanoporöses Silica kann über ein Templatverfahren hergestellt werden, bei dem die Bildung des festen Silica aus einer Lösung erfolgt, in der sich Micellen befinden – Aggregate von organischen Tensidmolekülen. Die Micellen werden dabei vom Silica umschlossen. Verbrennt man anschließend die organische Substanz, so verbleiben die zuvor von den Micellen besetzten Bereiche als Porenräume. Die Synthese von nanoporösem Silica lässt sich so steuern, dass sich Nanopartikel bilden oder dass damit Implantatoberflächen beschichtet werden können. Die Abbildung 1 zeigt elektronenmikroskopische Aufnahmen von nanoporösen Silica-Nanopartikeln.

Das amorphe nanoporöse Silica besitzt eine reaktive Oberfläche. Dies kann genutzt werden, um durch Modifizierungsreaktionen mit bestimmten Molekülen die Eigenschaften des Materials einzustellen, wie die Ladung oder die Hydrophilie/Hydrophobie. Umfangreiche Untersuchungen – von Zellkulturen über Tierexperimente bis hin zu ersten Versuchen im Menschen – haben gezeigt, dass das amorphe nanoporöse Silica eine sehr gute Biokompatibilität aufweist. Es löst sich im Körper langsam auf und wird dann ausgeschieden.

In unseren Arbeiten haben wir unter anderem Beschichtungen des nanoporösen Silica auf Mittelohrprothesen genutzt. Solche Implantate werden gesetzt, wenn durch eine bakterielle Infektion die Gehörknöchelchen im Mittelohr zerstört wurden; dann besteht kein mechanischer Kontakt mehr zwischen dem Trommelfell und dem Innenohr, das Ohr ist ertaubt. Durch eine Mittelohrprothese wird dieser

Kontakt wieder hergestellt. Wir haben Mittelohrprothesen aus einer Biokeramik mit einer sehr dünnen Beschichtung (ca. 50 Nanometer) aus nanoporösem Silica versehen und diese so modifiziert, dass die Poren vollständig mit dem Antibiotikum Ciprofloxacin gefüllt werden konnten, um so – simultan mit der Implantation – die Infektion zu bekämpfen. Im Tierexperiment am Kaninchen reichten so ca. 200 Nanogramm des Wirkstoffs aus, um eine bakterielle Infektion in einem Mittelohr auszulöschen. Hochskaliert auf das menschliche Mittelohr würde man ca. 1000 Nanogramm (1 Mikrogramm) benötigen [1,2]. Heutzutage werden Menschen mit einer Mittelohrinfektion, die ein Implantat erhalten, noch systemisch mit Gesamtdosen von etwa 5000 Milligramm behandelt. Durch die lokale implantat-assoziierte Applikation könnte sich die Dosis somit um einen Faktor von etwa 5 Millionen verringern lassen, mit entsprechender Reduktion der belastenden Nebenwirkungen.

Mit nanoporösen Silica-Nanopartikeln lassen sich auch wesentlich empfindlichere Wirkstoffe wie Wachstumsfaktoren freisetzen. Der Wachstumsfaktor Bone Mineralizing Protein 2 (BMP2) induziert das Knochenwachstum. In Zellkulturexperimenten konnten wir zeigen, dass von nanoporösen Silica-Nanopartikeln freigesetztes BMP2 die Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen zu Osteoblasten – knochenbildenden Zellen – dirigiert [3]. Der Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) schützt existierende Neuronen und Synapsen und fördert das Wachstum neuer Nervenzellen. Nanoporöse Silica-Nanopartikel können dieses Protein in geringen Mengen über lange Zeiträume von bis zu sechzig Tagen freisetzen. In Zellkulturen mit Spiralganglienzellen konnten wir zeigen, dass diese geringen Mengen ausreichen, um das Überleben der Zellen zu sichern [4].

Nicht alle Implantatsysteme sind der Assoziation eines nanoporösen Wirkstoff-freisetzungssystems leicht zugänglich. Die Cochlea-Elektrode wird im Innenohr platziert, um die dort bei bestimmten Fällen der Ertaubung verbleibenden Nervenzellen durch elektrische Impulse zu stimulieren und so wieder ein Hören zu ermöglichen. Die Elektrode besteht aus zwei sehr inerten Biomaterialien, dem Metall Platin, das der elektrischen Stimulation dient, und dem Polymer Silicon, das als Isolator fungiert. Uns gelang es, auf den Platinkontakten der Elektrode durch ein elektrochemisches Verfahren nanoporöses Platin abzuscheiden (siehe Abb. 1). Hierauf lässt sich – bei Erhalt der elektrischen Leitfähigkeit und der Fähigkeit zur Stimulation – ein Wirkstofffreisetzungssystem etablieren.

Diese Beispiele zeigen die hohe Effizienz und Anpassungsfähigkeit nanoporöser Biomaterialien beim Einsatz in Implantat-assoziierten Wirkstofffreisetzungssystemen.

### **Danksagung**

Ich danke meinen Mitarbeitern, die zu diesen Arbeiten beigetragen haben. Die Arbeiten wurden zum Teil durch die DFG gefördert, u.a. im Rahmen des Sonder-

forschungsbereiches 599 (Biomedizintechnik) und des Exzellenz-Clusters 1077 Hearing4all.

## Literatur

- [1] EHLERT, N., P.P. MUELLER, M. STIEVE, T. LENARZ & P. BEHRENS (2013): Mesoporous silica films as a novel biomaterial: applications in the middle ear. – *Chem. Soc. Rev.* **42**: 3847–3861
- [2] LENSING, R., A. BLEICH, A. SMOCZEK, S. GLAGE, N. EHLERT, T. LUESSENHOP, P. BEHRENS, P.P. MÜLLER, M. KIETZMANN & M. STIEVE (2013): Efficacy of nanoporous silica coatings on middle ear prostheses as a delivery system for antibiotics: An animal study in rabbits. – *Acta Biomater.* **9**: 4815–4825
- [3] NEUMANN, A., A. CHRISTEL, C. KASPER, P. BEHRENS (2013): BMP2-loaded nanoporous silica nanoparticles promote osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. – *RSC Adv.* **3**: 24222–24230
- [4] SCHMIDT, N., J. SCHULZE, D.P. WARWAS, N. EHLERT, T. LENARZ, A. WARNECKE, P. BEHRENS (2018): Long-term delivery of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) from nanoporous silica nanoparticles improves the survival of spiral ganglion neurons in vitro. – *PLoS ONE* **13**: e0194778